



OFFICE NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

BREVET D'INVENTION.

Prüfstoff

Kl. 120

Gr. 11

XIV. — Arts chimiques.

1. — PRODUITS CHIMIQUES.



N° 456.824.

Procédé de fabrication de lactide.

Firme : CHEMISCHE WERKE vorm. Dr. HEINRICH BYK résidant en Allemagne.

Demandé le 18 avril 1913.

Délivré le 27 juin 1913. — Publié le 5 septembre 1913.

On obtient le lactide par le chauffage de l'acide lactique. D'après Wislicenus (Annalen der Chemie 167, 318/19), le mode opératoire consiste à chauffer d'abord l'acide lactique à environ 135° et à distiller ensuite à une température extérieure de 150°. Au moyen de 10 gr. d'acide lactique, Wislicenus a obtenu moins de 5 grs. d'un lactide brut que l'on devait purifier, en outre, par une cristallisation répétée.

Des travaux complémentaires ont démontré que ce lactide brut de Wislicenus renferme, en réalité, une grande quantité de parties huileuses, de sorte que la partie de lactide véritable n'est que très faible, et que le rendement final en lactide véritable se trouve réduit, par suite de la cristallisation répétée nécessaire, à un point tel que la fabrication revient, dans la pratique, à un prix extrêmement élevé. Or, ce prix de revient élevé constitue précisément pour le lactide un obstacle absolu à son utilisation avantageuse.

La présente invention est basée sur la constatation que l'on peut fabriquer le lactide avec un rendement favorable, dans des conditions pratiques vraiment économiques, si, contrairement aux indications de Wislicenus, on chauffe l'acide lactique d'abord à des températures supérieures à 135°, c'est-à-dire à une température et pendant une durée telles que l'acide lactique soit converti en une substance polyatomique. On obtient ce résultat

dans les meilleures conditions, en chauffant l'acide lactique graduellement à des températures toujours croissantes, de préférence dans le vide, en aspirant de l'air au travers. Cette élévation de la température doit être opérée lentement de façon que, lorsque le bain a atteint 150°, le produit obtenu ne soit pas distillable à ces températures, contrairement à ce qui est le cas dans le procédé Wislicenus. Il est avantageux d'élever encore davantage la température du bain, par exemple à 200°; l'anhydrisation progresse alors encore davantage et le produit devient encore plus polyatomique.

La masse ainsi obtenue est solide à la température ordinaire et, en raison de son état moléculaire élevé, elle est presque insoluble dans l'eau et dans la plupart des dissolvants organiques, tels que l'alcool et l'éther par exemple; elle est soluble cependant dans le chloroforme.

Contrairement aux indications de Wislicenus, on a constaté, et c'est surprenant, qu'au cours de la préparation de ce produit brut, et aussi pendant le chauffage à la température élevée mentionnée en dernier lieu, il ne se produit aucune décomposition. On a constaté, en outre, que cette masse brute, qui n'est encore que très faiblement acide et que l'on peut considérer comme un acide polylactylactique, peut être transformée en lactide par le chauffage à des températures élevées. Ce

Prix du fascicule : 1 franc.

traitement constitue en même temps une dépolymérisation.

Si l'on porte, par exemple, cette masse brute à une température de 250 à 300°, la formation de lactide se produit. Si l'on opère à une pression réduite, il se produit une distillation du lactide.

On obtient par ce procédé des rendements qui sont de beaucoup supérieurs à ceux de Wislicenus; le rendement est de plus du double.

On a constaté, en outre, que par des additions à la masse brute, avant la dissociation, cette dernière peut être considérablement facilitée et accélérée, en même temps que le rendement est encore augmenté davantage; de plus, certaines additions ont encore la propriété précieuse d'abaisser notablement la température de la formation de lactide. Tandis que, par exemple, l'exécution du procédé sans addition oblige de porter la température du bain à 250° et finalement à environ 300°, il devient possible d'abaisser la température de formation du lactide à environ 200°, en ajoutant, par exemple, une petite quantité d'oxyde de zinc à la masse brute. Il suffit que ces additions soient très faibles. Au lieu de l'oxyde de zinc, on peut aussi employer l'oxyde d'aluminium, l'oxyde de magnésium et d'autres oxydes. De même, on peut employer des hydroxydes ainsi que des sels de ces derniers, à l'exception cependant des sels qui, comme les sulfates, sont d'une réaction fortement acide. On peut donc employer, par exemple, des carbonates, tels que le carbonate de zinc, ainsi que des phosphates, tels que le phosphate d'aluminium. Au lieu des oxydes, on peut aussi employer les métaux mêmes. Les additions paraissent avoir une action catalytique et posséder la faculté de diminuer la décomposition de la masse de distillation grâce à leur propriété de combiner l'acide. Toutes ces additions peuvent être employées en quantité très faible. Celles des additions qui sont des bases prononcées exercent même une action nuisible sur le procédé lorsqu'elles sont employées en grande quantité.

Le procédé décrit permet de transformer aisément en lactide pur non seulement l'acide lactique pur, mais encore de l'acide lactique industriel brut, et il réalise donc aussi en même temps une épuration c'est-à-dire une transformation d'un produit industriel en un produit pur.

Exempl. — On chauffe d'abord dans le vide à 70° de l'acide lactique à environ 80 %, puis, par une progression continue, on porte sa température à environ 200°, en conduisant l'élévation de la température de manière qu'il ne se produise en substance qu'une distillation d'eau. On chauffe jusqu'à ce que la masse devienne complètement dure en refroidissant 60 et ne montre que peu d'acide comparativement à la phénolphthaléine.

On distille dans le vide, de préférence en faisant passer un courant d'acide carbonique, 1 kg. de la masse polyatomique ainsi préparée, avec 10 grs. d'oxyde de zinc. A une température du bain de 200 à 220°, il se produit une distillation de 950 grs. de lactide qui se solidifie dans le condenseur. Si l'on emploie de l'acide pur, le distillat est pratiquement exempt de composants huileux. Dans le cas de l'emploi d'un acide industriel, il existe parfois une faible partie de substance huileuse. Mais cette partie huileuse est si minime que le lactide peut être utilisé directement pour un grand nombre d'applications. Par le traitement avec un dissolvant, par exemple de l'alcool ou de l'éther, dans lequel l'huile se dissout aisément, on peut éliminer cette dernière avec une grande facilité. Le distillat peut être séparé par cristallisation des dissolvants connus et montre alors directement le point de fusion exact de 12 1/4°.

La faible quantité de substance huileuse qui peut se trouver en présence n'est pas de la matière détruite, mais de l'acide anhydre qui peut être amené de nouveau dans le produit polyatomique et être transformé en lactide. Le faible résidu peut aussi recevoir son utilisation; ou bien on continue à le distiller en élevant faiblement la température, ou bien on le transforme en acide lactique ou acide anhydre que l'on ramène dans le procédé. En effet, on a constaté que, malgré la température élevée employée, le résidu se compose aussi d'anhydride lactique polyatomique presque indécouposé ou de ses sels. Au lieu de l'oxyde de zinc, on peut aussi employer, en quantités correspondantes, les autres additions mentionnées, mais en ce cas, par exemple en employant l'oxyde d'aluminium, on doit élever la température d'environ 50° de plus.

Au lieu d'opérer avec un courant d'acide carbonique, on peut aussi effectuer le traite-

ment en utilisant un liquide. En ajoutant par exemple un hydrocarbure qui distille, on facilite la distillation du lactide. L'hydrocarbure joue alors le rôle d'un véhicule.

5 Dans le cas de l'emploi de liquides de ce genre, le procédé peut aussi être exécuté sans distillation; en effet, au fur et à mesure que le lactide est formé par le produit brut, il passe dans le dissolvant et il peut ensuite être
10 extrait de ce dernier par cristallisation ou par évaporation. La séparation du lactide et du produit brut est, en effet, réalisable de cette façon, parce que seul le lactide est dissous par des hydrocarbures chauds, et non le pro-
15 duit brut polyatomique.

La possibilité de produire du lactide pratiquement, sans pertes et avec des rendements aussi excellents, aux températures élevées indiquées, ne pouvait pas être prévue, d'autant
20 que, d'après les indications de Wislicenus, les meilleurs rendements doivent être obtenus si l'on ne dépasse pas 150° pour la température du bain.

Le nouveau procédé diffère du procédé de
25 Jungfleisch et Godchot (Centralblatt 1905, 1, 862 et 1906 I, 1329) en ce sens qu'il prévoit une anhydriation beaucoup plus accentuée du produit à distiller. D'après Jungfleisch et Godchot, l'acide lactique est chauffé
30 seulement à des températures d'environ 70° ou de 90 à 100°. La masse s'est alors enrichie en acide lactylelactique, comme cela est indiqué formellement. Donc, ce produit, qui

se compose avant tout d'acide lactylelactique, n'est pas beaucoup anhydrisé, mais il se com- 35 pose essentiellement d'acide anhydre avec des groupes carboxyliques. Il s'ensuit que par la distillation, qui doit alors être opérée, on obtient un mélange de lactide et d'une grande quantité d'acide lactique lactylé. 40

RÉSUMÉ.

L'invention est relative à :

1° Un procédé de fabrication de lactide consistant à transformer d'abord de l'acide lactique pur ou industriel, par un chauffage 45 à des températures dépassant 135°, en un produit polyatomique, complètement ou partiellement anhydrisé, puis à dissocier ce produit par une nouvelle élévation de la température, à plus de 200° avantageusement, en opérant 50 une distillation dans le vide, en présence ou en l'absence d'un véhicule gazeux ou liquide.

2° Une variante du dit procédé, consistant à effectuer la dissociation du produit brut polyatomique en présence de faibles quantités 55 d'additions exerçant une action catalytique ou possédant la propriété de combiner l'acide, ces additions étant, de préférence, des oxydes métalliques, des hydroxydes ou leurs sels.

Firme : CHEMISCHE WERKE vorm.

Dr. HEINRICH BYK.

Par procuration :

L. CHASSEVENT.



CERTIFICATE OF TRANSLATION

Date: *Wednesday, March 28, 2007*

Client: *Insys Therapeutics, Inc.
25775 Hillview Court
Mundelein, IL 60045*

Document(s): 5746_ENG_FR000000456824A

Corporate Translations Inc., hereby certifies that to the best of our knowledge and experience, has made an accurate and complete translation from *French* into *English* of the document(s) referenced above. The project has been adeptly managed through the three-phase quality process by three different experts: the translator, editor and proofreader. The translation team was specifically selected for their expertise in the subject matter to insure an accurate translation.

All necessary information including qualifications and expertise for the translation teams is on file at Corporate Translations Inc.

Certified by: _____
Toni Andrews
Production Manager

Corporate Translations, Inc. Reference Number: 5746

[Handwritten] 59 / 08 (Illegible) 631128 (Illegible)

1X

Z

REPUBLIC OF FRANCE
NATIONAL INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PATENT

XIV. – Chemical Arts
1. – Chemical Products

Test Substance
Kl. 120
Gr. //
No. 456.824

Date Stamp [In German]: “General Patent Office Library. 16 September 1913”

Process for lactide manufacture.

Firm: CHEMISCHE WERKE vorm. Dr. HEINRICH BYK residing in Germany

Applied for 18 April 1913.

Issued 27 June 1913 – Published 5 September 1913.

Price for printed copy of patent: 1 franc.

Lactide is obtained by the heating of lactic acid. According to Wislicenus (Annalen der Chemie 167, 318/19), the procedure consists in first heating the lactic acid to approximately 135° and in then distilling to an outside temperature of 150°. Starting with 10 g of lactic acid, Wislicenus obtained less than 5 g of crude lactide which had to be purified, moreover, by repeated crystallizations.

Additional work has demonstrated that Wislicenus' crude lactide contains, in reality, a large quantity of oily components, so that the true lactide component is only very small, and that the final yield of true lactide is reduced, as a consequence of the repeated crystallization that is necessary, to such a point that manufacturing, in practice, costs an extremely high price. Such being the case, this high production cost precisely constitutes an absolute obstacle for the advantageous utilization of lactide.

This invention is based on the observation that lactide can be manufactured with a favorable yield, under truly economical practical conditions, if, contrary to Wislicenus' indications, the lactic acid is first heated to temperatures greater than 135°, that is to say, to a temperature and for an interval such that the lactic acid is converted into a polyatomic substance. This result is obtained under the best conditions, by gradually heating the lactic acid to constantly increasing temperatures, preferably under vacuum, by

aspirating air through. This temperature elevation must be carried out slowly so that, when the bath has reached 150°, the product obtained cannot be distilled at these temperatures, contrary to the case in the Wislicenus process. It is advantageous to raise the temperature of the bath even more, for example to 200°; the anhydridization then progresses even more and the product becomes even more polyatomic.

The mass thus obtained is solid at ordinary temperature and, on account of its high molecular state, it is almost insoluble in water and in most organic solvents, such as alcohol and ether for example; it is, however, soluble in chloroform.

Contrary to Wislicenus' indications, it has been observed, and it is surprising, that during preparation of this crude product, and also during heating to the elevated temperature mentioned lastly above, no decomposition occurs. It has been observed, moreover, that this crude mass, which is still only very weakly acid and can be considered as a polylactyl-lactic acid, can be transformed into lactide by heating at elevated temperatures. This treatment at the same time constitutes a depolymerization.

If, for example, this crude mass is brought to a temperature of 250 to 300°, formation of lactide occurs. If this is carried out at reduced pressure, distillation of lactide occurs.

Yields are obtained by this process which are much greater than those of Wislicenus; the yield is more than double.

It has been observed, moreover, that by additions to the crude mass, before the dissociation, the latter can be considerably facilitated and accelerated, at the same time that the yield is increased even more; moreover, certain additions also have the valuable property of notably lowering the temperature of lactide formation. Whereas, for example, carrying out the process without an addition makes it necessary to bring the temperature of the bath to 250° and finally to approximately 300°, it becomes possible to lower the temperature of lactide formation to approximately 200°, by adding, for example, a small quantity of zinc oxide to the crude mass. Very small additions are sufficient. Instead of zinc oxide, aluminum oxide, magnesium oxide and other oxides may also be used. In the same way, hydroxides as well as oxides of the latter may be used, except, however, salts which, like the sulfates, have a strongly acid reaction. It is therefore possible to use, for example, carbonates, such as zinc carbonate, as well as phosphates, such as aluminum phosphate. Instead of oxides, the metals themselves can also be used. The additions appear to have a catalytic action and possess the power to decrease the decomposition of the distillation mass by means of their property of combining the acid. All these additions can be used in very small quantities. Those of these additions that are pronounced bases even exert a harmful action on the process when they are used in large quantities.

The described process makes it possible to easily transform not only pure lactic acid but also crude industrial lactic acid into pure lactide, and it therefore also performs a purification at the same time, i.e., a transformation of an industrial product into a pure product.

Example. – Lactic acid at approximately 80 % is first heated under vacuum to 70°, and then, by a continuous progression, its temperature is brought to approximately 200°, conducting the temperature elevation in such a way that only a distillation of water occurs

in the substance. It is heated until the mass becomes completely hard on cooling and shows only little acid by comparison with phenolphthalein.

1 kg of the polyatomic mass thus prepared, with 10 g of zinc oxide, is distilled under vacuum, preferably by passing a flow of carbon dioxide. At a bath temperature of 200 to 220°, a distillation of 950 g of lactide occurs, which solidifies in the condenser. If pure acid is used, the distillate is practically free of oily components. In the case of use of an industrial acid, there is sometimes a small component of oily substance. But this oily component is so minimal that the lactide can be used directly for a great number of applications. Through treatment with a solvent, for example alcohol or ether, in which the oil dissolves easily, it is possible to eliminate the latter with great ease. The distillate can be separated by crystallization from known solvents and then directly shows the exact melting point of 124°.

The small quantity of oily substance that may be found present is not destroyed material, but anhydrous acid which may be brought again into the polyatomic product and transformed into lactide. The small residue may also be given its use; either the distillation of it is continued by slightly raising the temperature, or it is transformed into lactic acid or anhydrous acid that is brought back into the process. In fact, it has been observed that, in spite of the high temperature used, the residue is also composed of almost undecomposed polyatomic lactic anhydride or its salts. Instead of zinc oxide, it is also possible to use, in corresponding quantities, the other additions mentioned, but in this case, for example in using aluminum oxide, it is necessary to raise the temperature by approximately an additional 50°.

Instead of working with a flow of carbon dioxide, the treatment can also be carried out by using a liquid. By adding, for example, a hydrocarbon that distills, distillation of lactide is facilitated. The hydrocarbon then plays the role of a vehicle.

In the case of the use of liquids of this sort, the process may also be carried out without distillation; in fact, as lactide is formed by the crude product, it passes into the solvent and it can then be extracted from the latter by crystallization or evaporation. The separation of lactide and crude product is, in fact, achievable in this way, because only the lactide is dissolved by the hot hydrocarbons, and not the crude polyatomic product.

The capability of producing lactide practically, without losses and with such excellent yields, at the elevated temperatures indicated, could not be foreseen, inasmuch as, according to Wislicenus' indications, the best yields are to be obtained if 150° for the bath temperature is not exceeded.

The new process differs from the process of Jungfleisch and Godchot (Centralblatt 1905, 1, 862 and 1906 I, 1329) in the sense that it provides for an anhydridization of the product to be distilled that is much more accentuated. According to Jungfleisch and Godchot, the lactic acid is heated only to temperatures of approximately 70° or from 90 to 100°. The mass was then enriched in lactyl-lactic acid, as is expressly indicated. Therefore, this product, which is composed above all of lactyl-lactic acid, is not highly anhydridized, but is composed essentially of anhydrous acid with carboxylic groups. It follows that, by distillation, which must then be carried out, a mixture of lactide and a large quantity of lactylated lactic acid is obtained.

SUMMARY

The invention relates to:

FIRST. A process for the manufacture of lactide consisting in first transforming pure or industrial lactic acid, by heating to temperatures exceeding 135° , into a polyatomic product, completely or partially anhydridized, and then in dissociating this product by another temperature elevation, advantageously to more than 200° , while carrying out a distillation under vacuum, in the presence or absence of a gaseous or liquid vehicle.

SECOND. A variant of said process, consisting in carrying out the dissociation of the crude polyatomic product in the presence of small quantities of additions exerting a catalytic action or possessing the property of combining the acid, these additions preferably being metallic oxides, hydroxides or their salts.

Firm: CHEMISCHE WERKE vorm.
Dr. HEINRICH BYK

By procuration:

L. CHASSEVENT

For the sale of printed copies of the patent, apply to the IMPRIMERIE NATIONALE
[National Printing House], 87, rue Vieille-du Temple, Paris (3 $^{\circ}$).